

# Abschätzung der Risiken im Umgang mit Metallen und Stäuben am Arbeitsplatz

**D**ie Abschätzung des kanzerogenen Potentials von anorganischen Stoffen wie Metallen und faserhaltigen Stäuben ist wegen der weit verbreiteten Nutzung dieser Substanzen für die Arbeits- und Umweltmedizin von großem Interesse. Dies war das Thema eines Kongresses der Europäischen Kommission mit dem Titel „International Seminar on Assessment of Carcinogenic Risk from Occupational Exposure to Inorganic Substances“. Die Klassifikation des kanzerogenen Potentials sollte nach Kriterien erfolgen, die das Verhalten der verschiedenen Substanzen im Organismus und die Unterschiede zu organischen Kanzerogenen berücksichtigen. Vielen Untersuchungen werden in dieser Hinsicht jedoch Mängel vorgeworfen: Manche epidemiologischen Studien assoziieren Befunde, ohne einen ursächlichen Zusammenhang herstellen zu können; es fehlen wichtige Expositionsdaten, und mögliche synergistische Faktoren werden unzureichend berücksichtigt. Experimentelle Daten wurden von Nagetieren auf den Menschen extrapoliert, obwohl die Tiere den Kanzerogenen auf untypischen Expositionswegen und in Dosen ausgesetzt waren, die in der Arbeitswelt nicht annähernd erreicht werden. Weiter wird häufig eine unzureichende chemische und physikochemische Spezifizierung von anorganischem Untersuchungsmaterial beklagt. Solche Mängel schwinden aus dem Gesichtsfeld, wenn die Untersuchungen Eingang in den legislativen Entscheidungsprozeß finden, können aber verfehlte gesetzliche Vorschriften zur Folge haben. Diese für alle Seiten unbefriedigende Situation führte 110 Vertreter aus Wissenschaft, Industrie und Administration zu diesem Kongreß, zu dem das Generaldirektorat V der Europäischen Kommission (Public Health and Safety at Work) vom 17. bis 20. Oktober 1995 nach Luxem-

burg eingeladen hatte. Dabei wurden die Themen „Physikochemische Charakterisierung anorganischer Stoffe“, „Experimentelle Untersuchungen“ und „Epidemiologie“ in Plenarvorträgen und in parallelen Arbeitssitzungen mit zum Teil sehr kontroversen Standpunkten diskutiert. Ein 30 Seiten umfassender „summary report“ der Diskussion ist über das Generaldirektorat V der Europäischen Kommission in den ersten Vorexemplaren erhältlich.

## Physikochemische Charakterisierung

In der Arbeitsmedizin sind anorganische Stäube und Aerosole von hohem Interesse, da Arbeiter im Vergleich zu oraler und transdermaler Aufnahme schwer vor der Exposition durch die Atemluft zu schützen sind. Neben der Partikelzahl sind die gesundheitlichen Folgen von anorganischen Stäuben auch von der Größe und den Oberflächeneigenschaften der Partikel abhängig. Entsprechend werden komplexe Stäube heute nach ihrer Größe und Form charakterisiert. Eine Differenzierung ist durch am Körper getragene Sammelgeräte mit auswechselbaren Porenfiltern routinemäßig möglich. Diese Geräte erlauben jedoch keine Analyse der Oberflächeneigenschaften und keine chemische Spezifizierung der Partikel. Eine genaue Analyse von Zwischenprodukten in verschiedenen Stadien des Produktionsprozesses gibt hier häufig den besten Aufschluß.

In der Lunge nicht beruflich exponierter Probanden finden sich hunderte von Millionen mineralischer Partikel pro Gramm Trockengewebe. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, daß die Höhe der Partikelbelastung in der Bronchialschleimhaut mit dem Lungenkrebsrisiko korreliert. Daneben ist das Malignomrisiko

auch von der Faserart abhängig. So führen Fasern der Asbestarten Amosit und Crocidolit bereits bei niedrigen Gehalten im Lungengewebe zu Pleuramesotheliomen als Crysolithasbest. Die Arbeitsgruppe forderte deshalb, daß Stäube und Aerosole bei ihrer Entstehung so weit wie möglich spezifiziert werden sollten. Darauf ist insbesondere bei Einführung neuer Arbeitsprozesse oder Rohstoffe zu achten. Das gilt auch für andere Industriezweige, in denen schädliche Substanzen wie zum Beispiel Arsen oder Ozon freigesetzt oder in denen, wie bei der Metallverarbeitung, durch Valenzwechsel (zum Beispiel von Chrom III zu Chrom VI) ein erhöhtes Krebsrisiko auftreten kann. Die Größenverteilung von Schwebepartikeln und ihre Oberflächeneigenschaften sowie ihre Löslichkeit in verschiedenen Körperflüssigkeiten sollten mit verfügbaren modernen Methoden analysiert werden. Die individuelle Belastung kann dann weniger detailliert durch „Markersubstanzen“ kontrolliert werden. Die Bestimmungen von Biomarkern in Urin, Blut, Sputum und Haaren sind ergänzende Maßnahmen zur individuellen Überwachung. Proben solcher biologischen Materialien sollten in regelmäßigen Abständen genommen und für retrospektive Untersuchungen über Jahrzehnte archiviert werden.

## Experimentelle Untersuchungen

Zum Verständnis des kanzerogenen Potentials von Stäuben und Aerosolen sind Angaben über die Kinetik von Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung und über die pathophysiologischen Mechanismen auf zellulärer und molekularer Ebene erforderlich. Letztere lassen sich an Zellkulturen *in vitro* untersuchen. Der Vergleich solcher Daten mit epi-

demologischen Erfahrungen ist wegen der komplexen Exposition der Arbeiter jedoch häufig schwierig. In-vivo-Daten aus gut kontrollierten Tierversuchen sind besser vergleichbar. Die neoplastische Transformation von Zellen vollzieht sich in mehreren Schritten, die in Zellkulturen zum Beispiel durch chromosomale Aberrationen, DNA-Schäden und reparative Vorgänge sichtbar werden. Es zeigt sich auch, daß unterschiedliche Arten von Crysolitasbest in Abhängigkeit vom Fasertyp erhebliche Unterschiede in ihrer kanzerogenen Potenz aufweisen. Diese Unterschiede finden sich in Zellkulturen und im Tierversuch gleichermaßen. Zellkulturen haben demnach auch einen Wert als Screening-Instrument für die zu erwartende Dosis-Wirkungs-Beziehung in vivo.

Unser Verständnis der biochemischen Abläufe bei der Kanzerogenese hat sich mit der Entwicklung der Gentechnik erheblich vertieft, obwohl dabei überwiegend organische Kanzerogene untersucht wurden. In menschlichen und tierischen Geweben scheint zwischen den verschiedenen Zellarten eine Homöostase bezüglich der Wachstumsgeschwindigkeit zu bestehen, die durch das Gleichgewicht zwischen Onkogenen und Tumorsuppressorgenen bestimmt wird. Dabei kodieren Protoonkogene und Onkogene bestimmte Peptide, die die Zellteilung fördern. Bisher wurden über 50 solcher Wachstumsfaktoren identifiziert, deren Expression durch Tumorsuppressorgene entsprechend inhibiert wird. Ein anderer Typ von Onkogenen behindert das Absterben entarteter Zellen und schafft ihnen so einen Wachstumsvorteil. Für einige Onkogene und Tumorsuppressorgene hat man einen genetischen Polymorphismus gefunden, also interindividuelle Unterschiede, die die Wahrscheinlichkeit der Krebsmanifestation bei gleich hoher Exposition gegenüber einem Kanzerogen positiv oder negativ beeinflussen können. Zudem gibt es Polymorphismen für Enzyme, die den Metabolismus von Kanzerogenen im Sinne einer Giftung oder Entgiftung beeinflussen. Ein Beispiel ist das Cytochrom-P450-Isoenzym P2D6. Individuen, bei denen dieses Gen homozygot auftritt,

haben ein zwei- bis fünffach erhöhtes Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken. Für solche Polymorphismen können biochemische Marker entwickelt werden, mit deren Hilfe Risikopopulationen, zum Beispiel durch immunhistochemische Sputumuntersuchungen, bereits vor dem Auftreten einer manifesten Krebserkrankung identifiziert und dann von exponierten Arbeitsplätzen entfernt werden können. Die sozialen und ethischen Konsequenzen dieser Möglichkeiten sind bisher allerdings nicht ansatzweise durchdacht.

Die Toxikokinetik und die toxikologischen Endpunkte der zur Untersuchung anstehenden Materialien sollten vor Beginn von Langzeitversuchen mit den Verhältnissen beim Menschen verglichen werden, um für jede Substanz die optimale Tierspezies wählen zu können. Dabei kann die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen unter anderem mit Hilfe von menschlichen Zell- und Gewebekulturen belegt werden. Die Retention, Verteilung und Ausscheidung inhalativ aufgenommener Stäube wurde an Ratten intensiv untersucht. Partikel werden aus dem Bronchialbaum durch die mukoziliäre Clearance und aus den Alveolen durch Makrophagen entfernt. Durch starke Beladung der Lungen mit inerten Stäuben kann die alveolare Clearance überlastet werden, die Retention von Staubpartikeln in der Lunge steigt an, und die alveolare Clearance kanzerogener Partikel sinkt. Dadurch steigt das Risiko durch kanzerogene Partikel mit zunehmender Belastung durch inerte Stäube an. Dieser tierexperimentelle Befund ist bisher nicht epidemiologisch gesichert, dürfte aber von erheblicher Bedeutung für die Bewertung der Exposition gegenüber gemischten Stäuben sein. Die Resorption, Verteilung und Ausscheidung von potentiell kanzerogenen Metallen kann nur bei Berücksichtigung der Wechselwirkungen mit essentiellen Metallen wie Kalzium, Magnesium, Eisen, Zink und Kupfer verstanden werden. Dabei werden die Interaktionsmuster mit zunehmendem Verständnis komplexer. Neben der raschen Veränderung der Toxizität durch den Wechsel der Oxidationsstufe ist der Einfluß

des Sputummetallstatus auf die Kinetik toxischer Metalle einer der besten Belege für die Notwendigkeit, die Kanzerogene von organischen und anorganischen Materialien gesondert zu beurteilen.

Die Arbeitsgruppe forderte standardisiertes anorganisches Testmaterial für die experimentellen Untersuchungen, das den Expositionsverhältnissen am Arbeitsplatz zumindest annähernd entspricht. Auch ist von Interesse, inwieweit sich Unterschiede in den physikochemischen Eigenschaften anorganischer Materialien auf Retention, Verteilung und Ausscheidung auswirken oder gegebenenfalls für die Schädigung der DNA verantwortlich sind. Die Entwicklung von Methoden zur Erfassung der Oxidationsstufe von Metallen in unterschiedlichen Kompartimenten des Organismus soll gefördert werden, da mit ihrer Hilfe Veränderungen des kanzerogenen Potentials im Körper verfolgt werden könnten. Datenbanken und Richtlinien für die optimale experimentelle Abklärung des Gefährdungspotentials durch anorganische Kanzerogene müssen entwickelt und vereinheitlicht werden.

## Epidemiologie

Bei der Besprechung der „klassischen“ Metalle Antimon, Blei, Cadmium, Chrom, Cobalt, Kupfer, Nickel, Quecksilber und Zink wurde die häufig unzureichende Berücksichtigung von Begleitfaktoren wie zum Beispiel das Zigarettenrauchen bei der Cadmiumbelastung herausgestellt. Bei Exposition gegenüber Beryllium, Blei, Cadmium, Chrom und Nickel tritt häufig gleichzeitig eine Arsenbelastung auf, ohne berücksichtigt zu werden; bei der häufig gleichzeitigen Aufnahme von Chrom und Nickel wird oft nicht einmal zwischen den beiden Metallen unterschieden. Die Bedeutung der Metallspezifisierung wurde am Beispiel der Nickelraffinerie von Clydach gezeigt. Das Auftreten von 85 nasalen Krebsfällen zwischen 1903 und 1930 konnte nach retrospektiver Analyse auf einen nur in diesem Zeitraum verarbeiteten arsenhaltigen Rohstoff bezogen

werden, der in einem Arbeitsgang eine spezielle Kristallstruktur (Ovalit) bildete.

Industrie und Legislative fordern klare Ausgangspunkte für ihre Entscheidungsfindung. Die anschließende Arbeitssitzung beschäftigte sich deshalb mit der Frage, durch welche Änderungen der epidemiologischen Methodik den vorgetragenen Mängeln begegnet werden kann. Epidemiologische Untersuchungen sollten entsprechend den Regeln von „Good Epidemiological Practice“ (GEP) erfolgen und interdisziplinär ausgewertet werden. Die Datenbasis kann durch strikte Registrierung aller Arbeiter, die mit klassifizierten Kanzerogenen umgehen, und durch optimale Nutzung von Datenbanken verbessert werden. Die damit verbunde-

nen Probleme des Datenschutzes sind bisher nicht ausdiskutiert. Der Bezug zwischen dem individuellen Krebsrisiko und den Veränderungen laborchemischer Parameter (sogenannte Biomarker) muß in vielen Fällen weiter abgesichert werden. Auch fehlen für viele anorganische Kanzerogene Angaben zur Dosis-Wirkungs-Beziehung sowie gesicherte Grundlagen zur Extrapolation des Risikos in den niederen Dosisbereich und zum Problem von Schwellendosen.

### Resümee

Die Senkung des kanzerogenen Risikos durch anorganische Materialien am Arbeitsplatz setzt voraus, daß sich Industrie, Administration

und Wissenschaft über eine gemeinsame Basis verständigen, von der aus rationale Entscheidungen zum Beispiel über Veränderungen von Produktionsabläufen oder zur Expositionskontrolle möglich sind. Das Seminar führte zu einer umfassenden Standortbestimmung bezüglich der Beurteilungsmöglichkeit des kanzerogenen Risikos durch anorganische Stoffe am Arbeitsplatz und skizzierte künftige Strategien auf wissenschaftlicher und praktischer Ebene.

PD Dr. med. Klaus Schümann  
Walther-Straub-Institut für  
Pharmakologie und Toxikologie der  
Ludwig-Maximilians-Universität  
Nußbaumstraße 26  
80336 München

## Ophthalmologische Aspekte bei Patienten mit Dyslipidämien

### Gravierende Mängel

Der angeführte Artikel weist aus ophthalmologischer Sicht eine Reihe von Mängeln und Fehlern auf. Die Abbildungen 3 und 4 des Artikels geben lediglich den Befund eines Arcus lipoides wieder. Die Autoren stellen mit Recht fest, daß der Hornhautbefund bei der LCAT-Mangelkrankung ein Leitsymptom darstellt: neben der diffusen Stromatrübung findet sich in der Hornhautperipherie ein linienförmiger Ring, der jedoch nicht einem Arcus lipoides entspricht. Wir haben zum ersten Mal auf dieses wichtige okuläre Symptom hingewiesen, nachdem wir die ersten zwei deutschen Patienten mit LCAT-Mangelkrankung untersuchen konnten (1).

Auch im Kapitel „Fischaugenerkrankung“ werden die kornealen Befunde ungenau definiert. Nach dem derzeitigen Wissensstand wird der korneale Befund dem der LCAT-Mangelkrankung gleichgestellt. Die Hornhauttrübung nimmt nicht, wie die Autoren behaupten, gegen die Peripherie hin zu, sondern es besteht auch hier ein

peripherer linienförmiger Ring. Bei einem echten Arcus lipoides kann von Zunahme der Trübung gegen die Peripherie hin gesprochen werden.

In seltenen Fällen sind im Rahmen einer gesicherten Schnyderschen Erkrankung Familienmitglieder mit einer zentralen diffusen scheibenfö-

Zu dem Beitrag von  
Dr. med. Hartmut H.J. Schmidt  
und  
Prof. Dr. med. Michael Peter Manns  
in Heft 48/1995

migen Hornhauttrübung ohne Kristalleinlagerungen zu beobachten. Eigene Verlaufsbeobachtungen haben jedoch gezeigt, daß später auch bei dieser Form Kristalle meist im Bereich der zentralen Scheibe auftreten können. Die Abbildung 6 stellt keine geeignete Darstellung in Korrelation zum Text des Artikels dar.

Schließlich wird von den Autoren behauptet, daß der Zusammenhang zwischen der Schnyderschen Erkan-

kung und Fettstoffwechselstörungen kontrovers diskutiert wird. Wir konnten jedoch in einer klinischen und metabolischen Studie aufzeigen, daß diese Erkrankung als korneale, jedoch nicht als systemische Fettstoffwechselstörung einzustufen ist (2), obwohl häufig eine Assoziation mit einem echten Arcus lipoides vorliegen kann.

### Literatur

1. Weidle EG, Lisch W: Hornhauttrübung als Leitsymptom des hereditären Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase- (LCAT-) Mangels. Fallbericht und Literaturübersicht. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1987; 190: 182-187
2. Lisch W, Weidle EG, Lisch C, Rice T, Beck E, Utermann G: Schnyder's dystrophy. Progression and metabolism. *Ophthalmic Paediatr Genet*, 1986; 7: 45-56

Prof. Dr. med. W. Lisch  
Leiter der Augenklinik des  
Stadtkrankenhauses Hanau  
Leimenstraße 20  
63450 Hanau

Prof. Dr. med. E. G. Weidle  
Ärztlicher Direktor der Augenklinik  
des Katharinenhospitals Stuttgart  
Kriegsbergstraße 60  
70174 Stuttgart

## Schlußwort

Wir stellen mit Überraschung fest, daß die Abbildungen 3 und 4 für Herrn Prof. Lisch und Herrn Prof. Weidle lediglich einen Arcus lipoides darstellen.

Zur besseren Beurteilbarkeit des charakteristischen Augenbefundes für Patienten mit LCAT-Defizienz und Fischeaugenkrankheit wurde deshalb ein Arcus lipoides in der Abbildung 1 in unserem Artikel dargestellt. Wie Herr Prof. Lisch und Herr Prof. Weidle bestätigen, handelt es sich bei einer LCAT-Defizienz um eine diffuse Hornhauttrübung, die zur Peripherie hin zunimmt und als „linienförmiger Ring“ peripher bezeichnet werden kann. Dieser „Ring“ entspricht korrekterweise nicht einem Arcus lipoides. Wir entnehmen dieser Stellungnahme keine Diskrepanz zu unseren Ausführungen.

Die dargestellten Abbildungen sind selbsterklärend. Im allgemeinen kann man eine zunehmende Trübung zur Peripherie auch bei der Fischeaugenkrankheit erkennen. Peripher verdichtet sich die Trübung, die man sicherlich als „linienförmigen Ring“ bezeichnen kann. Wir beschreiben diese Auffälligkeit als „arcusähnlich“, um einerseits eine gewisse Ähnlichkeit, andererseits die Unterscheidbarkeit

mit einem Arcus lipoides zu umschreiben (1, 2). Trotz der sehr fundierten Kenntnisse von Herrn Prof. Dr. Lisch und Herrn Prof. Weidle auch über die „Schnyers kristalline Hornhautdystrophie“ gibt es Vermutungen, daß bei dieser Erkrankung ein lokaler metabolischer Defekt in der Hornhaut vorliegen kann, der durch koexistierende Dyslipidämien, das heißt Hyperlipoproteinämien und HDL-Anomalien, beeinflusst wird (3). Die kontroverse Diskussion über den Zusammenhang dieser Erkrankung mit Dyslipidämien geht aus verschiedenen Veröffentlichungen hervor, die in Übersichtsartikeln zusammengefaßt wurden (3, 4).

Die Abbildung 6 steht berechtigterweise als ein Beispiel der Schnyers kristallinen Hornhautdystrophie. Gegenstand dieses Artikels war es nicht, ausführlich dieses Krankheitsbild zu beschreiben.

Unser Beitrag zeigt die Assoziation von Fettstoffwechselstörungen und Hornhautveränderungen. Infolge ihres charakteristischen Aussehens kann man sie leicht erkennen und damit eine gezielte Diagnostik von Fettstoffwechselstörungen einleiten. Die zunehmenden Kenntnisse über diese Erkrankungen tragen auch zum besseren Verständnis von Hornhautveränderungen bei (5, 6). Wir sind uns der Probleme bewußt, die entstehen

können, wenn dieses interdisziplinäre Thema aus der Sicht des Internisten beschrieben wird. Wir danken deshalb für die Stellungnahme der beiden Ophthalmologen.

### Literatur

- Schmidt HH-J, Diekfall FF, Bojanovski D, Manns MP: Fischeaugenkrankheit. *Dtsch med Wschr* 1994; 41: 1393-1396
- Schmidt HH-J, Diekfall FF, Manns MP: Hornhautveränderungen bei kompletter und partieller Defizienz der Lecithin-Cholesterin Acyltransferase: LCAT-Defizienz und Fischeaugenkrankheit. *Contactologia* 1995; 17: 90-93
- Crispin SM: Lipid Deposition at the limbus. *Eye* 1989; 3: 240-250
- Barchiese BJ, Eckel RH, Ellis PP: The Cornea and Disorders of lipid metabolism. *Surv Ophthalmol* 1991; 36: 1-22
- Klein HG, Lohse P, Pritchard PH, Bojanovski D, Schmidt HH-J, Brewer Jr HB: Two different allelic mutations in the LCAT gene associated with the Fish Eye Syndrome: LCAT (Thr123→Ile) and LCAT (Thr347→Met). *J Clin Invest* 1992; 89: 499-506
- Rader DJ, Ikewaki K, Duverger N, Schmidt HH-J, Pritchard H, Frohlich J, Clerc M, Dumon M-F, Fairwell T, Zech L, Santamarina-Fojo S, Brewer Jr HB: Markedly accelerated catabolism of apolipoprotein A-II (apoA-II) and high density lipoproteins containing apoA-II in classic Lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency and Fish eye disease. *J Clin Invest* 1994; 93: 321-330

Dr. med. Hartmut H.-J. Schmidt  
Prof. Dr. med. Michael Peter Manns  
Abteilung Gastroenterologie  
und Hepatologie  
Medizinische Hochschule Hannover  
30623 Hannover

## Kombinationstherapie bei rheumatoider Arthritis

Bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis werden nichtsteroidale Antirheumatika sowie als Basistherapeutika Methotrexat, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin und Gold eingesetzt. Die Autoren berichten über eine doppelblind randomisierte Behandlungsstudie bei 102 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die über zwei Jahre lief und bei der Methotrexat-Monotherapie (7,5 bis 17,5 mg/Woche), die Kombination von Sulfasalazin (500 mg zweimal täglich) und Hydroxychloroquin (200 mg zweimal täglich) oder alle drei Medikamente zum Einsatz kamen. Die Responderaten lagen in der Kombinationstherapie aller drei Medikamente bei 77 Prozent, bei der Methotrexat-

Monotherapie bei 33 Prozent und bei der Kombination Sulfasalazin und Hydroxychloroquin bei 40 Prozent. Sieben Patienten in der Methotrexatgruppe und drei Patienten in den beiden anderen Gruppen mußten die Therapie wegen toxischer Nebenwirkungen abbrechen.

Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis eine Kombinationstherapie aus Methotrexat, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin der Methotrexat-Monotherapie oder der Kombination von Sulfasalazin und Hydroxychloroquin überlegen ist. w

O'Dell JR, Haire CE, Erikson N et al: Treatment of Rheumatoid Arthritis with Methotrexate alone, Sulfasalazine and

Hydroxychloroquine, or a Combination of all Three Medications. *N Engl J* 1996; 334: 1287-1291

University of Nebraska Medical Center, Department of Internal Medicine, 600 S. 42nd Street, Omaha, NE 68198-3025, USA

### Berichtigung

Das Titelbild zum „Sjögren-Larsson-Syndrom“ von Heft 20 zeigt den König von Schweden, Gustav Adolf II. Dieses Bild wurde nicht, wie fälschlicherweise angegeben, von Sandoz gezeichnet und von Versailles gestochen. Der Stich wurde von dem Kupferstecher Carl Barth (1787-1853) angefertigt. Der Zeichner ist natürlich Van Dyk. Wir bitten, die Verwechslung zu entschuldigen. MWR